

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

QUADRAMET, solution injectable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution contient 1.3 GBq Samarium [¹⁵³Sm] lexidronam pentasodium à la date de référence (correspondant à 20 à 46 µg/ml de samarium par flacon).

L'activité spécifique du samarium-153 est d'environ 28 à 65 MBq/µg de samarium.

Chaque flacon contient de 2 à 4 GBq à la date de référence.

Le samarium-153 émet à la fois des particules bêta d'énergie moyenne et un photon gamma permettant de réaliser des images scintigraphiques. La période physique est de 46,3 heures (1,93 jours). Les radiations caractéristiques sont données dans le tableau 1 ci-dessous :

TABLEAU 1 : RADIATIONS CARACTERISTIQUES EMISES PAR LE SAMARIUM-153

<u>Radiation</u>	<u>Energie (keV)*</u>	<u>Intensité (%)</u>
Bêta	640	30
Bêta	710	50
Bêta	810	20
Gamma	103	29

* Energies maximales des émissions bêta, l'énergie moyenne des particules bêta est 233 keV.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution limpide, incolore à jaune clair , de pH compris entre 7,0 et 8,5.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Le QUADRAMET est indiqué dans le traitement antalgique des métastases osseuses ostéoblastiques douloureuses multiples qui fixent les biphosphonates marqués au technétium [^{99m}Tc] à la scintigraphie osseuse.

La présence de métastases ostéoblastiques fixant les biphosphonates marqués au technétium [^{99m}Tc] doit être confirmée avant le traitement.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le QUADRAMET ne doit être administré que par des praticiens spécialistes de médecine nucléaire et après une étude complète du cas clinique par des médecins qualifiés en oncologie.

Une activité de 37 MBq de QUADRAMET par kg de poids corporel est à administrer au patient par voie intraveineuse lente (pendant une minute) dans la tubulure d'une perfusion. Le QUADRAMET doit être utilisé non dilué.

Chez les patients répondeurs au QUADRAMET, l'effet bénéfique sur la douleur est généralement observé dans la semaine suivant l'administration. L'effet peut persister de 4 semaines à quatre mois. Les patients répondeurs pourront diminuer leur consommation d'antalgiques opiacés.

La répétition de l'administration de QUADRAMET doit être fondée sur la réponse au premier traitement et sur les symptômes cliniques, en respectant un intervalle minimum de 8 semaines et sous réserve de la récupération d'une fonction médullaire satisfaisante.

Les données de sécurité concernant l'administration répétée sont en nombre limité et fondées sur des administrations compassionnelles du produit.

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant en dessous de 18 ans compte tenu de l'absence de données concernant la sécurité et l'efficacité.

4.3 Contre-indications

Le QUADRAMET est contre-indiqué :

- Hypersensibilité à la substance active (éthylènediaminetétraméthylènephosphonique (EDTMP) ou aux dérivés des phosphonates) ou à l'un des excipients,
- chez la femme enceinte (voir rubrique 4.6),
- chez les patients traités par chimiothérapie ou par radiothérapie externe hémicorporelle au cours des 6 semaines précédentes.

Le QUADRAMET n'est employé qu'en traitement palliatif et ne doit pas être utilisé en même temps qu'une chimiothérapie pouvant aggraver la myélotoxicité.

Il ne doit pas être utilisé avec d'autres biphosphonates si une interférence est mise en évidence lors de la scintigraphie osseuse réalisée avec un biphosphonate marqué au technétium [^{99m}Tc].

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

En l'absence de données cliniques, l'activité injectée doit être adaptée à la fonction rénale.

L'utilisation du QUADRAMET est déconseillée chez les patients présentant une diminution de l'hématopoïèse par altération des réserves médullaires, due aux traitements antérieurs ou à la progression de la maladie, à moins que le bénéfice potentiel du traitement ne soit estimé supérieur aux risques qu'il fait encourir.

En raison de la myélotoxicité potentielle du QUADRAMET, il est nécessaire d'effectuer une surveillance hématologique des patients toutes les semaines, dès la deuxième semaine après l'administration, pendant au moins 8 semaines, ou jusqu'à récupération d'une fonction médullaire satisfaisante.

Il est recommandé, avant l'injection, de faire boire aux patients (ou de perfuser par voie intraveineuse) au minimum 500 ml de liquide, et après l'injection, de demander aux patients d'uriner aussi souvent que possible pour réduire la dose absorbée par la vessie.

L'élimination du QUADRAMET étant rapide, les précautions relatives à la radioactivité éliminée dans les urines ne sont plus nécessaires au delà de 6 heures suivant l'injection.

En cas d'incontinence urinaire, des précautions particulières telles que la pose d'une sonde urinaire, doivent être prises pendant les 6 heures suivant l'administration pour diminuer les risques de contamination des vêtements, de la literie et de l'environnement du patient. Une sonde urinaire doit être mise en place chez les patients présentant une obstruction des voies urinaires.

Les urines doivent être recueillies pendant au moins six (6) heures.

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être utilisés que par des personnes qualifiées ayant obtenu l'autorisation nationale appropriée pour l'utilisation et la manipulation des radionucléides. Ce produit radiopharmaceutique ne doit être réceptionné, utilisé et administré que par des personnes autorisées dans les services agréés. Sa réception, son stockage, son utilisation, son transfert et son élimination sont soumis aux réglementations et aux autorisations appropriées des autorités compétentes.

Les produits radiopharmaceutiques doivent être préparés de manière à satisfaire à la fois aux normes de radioprotection et de qualité pharmaceutique. Les précautions appropriées d'asepsie doivent être prises afin de satisfaire aux exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication pharmaceutique.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Du fait de l'addition possible des effets myélotoxiques, le traitement ne doit pas être administré en même temps qu'une chimiothérapie ou qu'une radiothérapie externe. Le QUADRAMET peut être administré à la suite de l'un de ces traitements, sous réserve de la récupération d'une fonction médullaire satisfaisante.

4.6 Grossesse et allaitement

QUADRAMET est contre-indiqué (voir 4.3.) pendant la grossesse. Le diagnostic de grossesse doit être formellement écarté. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et durant toute la période de surveillance.

Aucune donnée clinique relative au passage du QUADRAMET dans le lait maternel n'est disponible. Il est recommandé d'interrompre l'allaitement en cas de nécessité de traitement par le QUADRAMET et de le remplacer par un allaitement de substitution. Le lait produit doit être éliminé.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8 Effets indésirables

Une baisse du nombre de leucocytes et de plaquettes ainsi qu'une anémie ont été observés chez des patients ayant reçu QUADRAMET.

Les études cliniques ont montré que l'administration du QUADRAMET entraîne la survenue de leucopénie, de thrombopénie : diminution d'environ 40 à 50 % par rapport aux valeurs initiales apparaissant entre la troisième et la cinquième semaine après l'injection. Les numérations leucocytaire et plaquettaire reviennent aux valeurs observées avant le traitement généralement en 8 semaines.

Une toxicité hématopoïétique de grade 3 ou 4 n'a été observée que chez de rares patients récemment traités par irradiation ou par cytotoxiques, ou avec une progression rapide de la maladie et envahissement probable de la moelle osseuse.

Chez un petit nombre de patients, une augmentation transitoire des douleurs osseuses a été rapportée peu après l'injection. Cet effet, observé dans les 72 heures suivant l'injection, est en général modéré et bref, et est habituellement amélioré par les antalgiques.

Les rapports de thrombocytopénie obtenus après la commercialisation ont inclus des épisodes isolés d'hémorragie intracrânienne et des cas dont l'issue a été fatale.

Des effets indésirables tels que nausée, vomissements, diarrhée et sueurs ont été signalés.

Des réactions d'hypersensibilité incluant de rares cas de réactions anaphylactiques ont été rapportées après administration de QUADRAMET.

De rares patients ont présenté des compressions médullaires, des coagulations intravasculaires disséminées ou des accidents vasculaires cérébraux. La survenue de ces complications peut être liée à l'évolution de la maladie. En présence de métastases du rachis cervico-dorsal, un risque accru de compression médullaire ne peut pas être exclu.

L'exposition aux radiations ionisantes résultant de l'irradiation thérapeutique peut potentiellement induire des cancers ou développer des maladies héréditaires. Dans tous les cas, il est nécessaire de s'assurer que les risques liés aux radiations sont moindres que ceux liés à la maladie elle-même.

4.9 Surdosage

Le produit ne doit être administré que par des personnes qualifiées dans des services agréés. Un surdosage pharmacologique est donc improbable.

Les risques de surdosage sont liés à l'administration par erreur d'une activité excessive. La dose de rayonnements délivrée à l'organisme peut être diminuée en augmentant la diurèse et la fréquence des mictions.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres produits radiopharmaceutiques pour palliation de la douleur. Code ATC : V10BX02.

Le QUADRAMET présente une affinité pour le tissu osseux et se concentre dans les zones de remaniement osseux par liaison à l'hydroxyapatite ; les études chez le rat ont montré que le QUADRAMET est rapidement éliminé du compartiment sanguin et se localise dans les zones de croissance de la matrice osseuse, principalement au niveau du tissu ostéoïde en cours de minéralisation.

Dans les études cliniques employant les techniques d'imagerie planaire, le QUADRAMET se concentre selon un rapport de fixation lésion osseuse/os normal de l'ordre de 5 et un rapport de fixation lésion osseuse/tissus mous de l'ordre de 6. Les métastases osseuses fixent donc plus fortement le QUADRAMET que l'os sain environnant.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Chez l'homme, le QUADRAMET est rapidement éliminé du compartiment sanguin. 30 minutes après l'injection du produit chez 22 patients, il ne persiste que $9,6 \pm 2,8$ % de l'activité administrée dans le plasma. De la 4^{ème} à la 24^{ème} heure, la radioactivité plasmatique décroît de $1,3 \pm 0,7$ % à $0,05 \pm 0,03$ %. La voie d'élimination pendant les 4 premières heures est urinaire ($30,3 \pm 13,5$ %). A la 12^{ème} heure, $35,3 \pm 13,6$ % de l'activité administrée ont été excrétés dans l'urine. La radioactivité est éliminée dans l'urine sous forme de complexe inchangé. L'excrétion urinaire est plus faible chez les patients présentant des métastases osseuses étendues, quelle que soit l'activité administrée. La fixation osseuse totale du QUADRAMET, étudiée sur 453 patients présentant diverses tumeurs primaires est de $65,5 \pm 15,5$ % de l'activité administrée. Il existe une corrélation positive entre la fixation osseuse et le nombre de métastases. En revanche, la fixation osseuse est inversement proportionnelle à la radioactivité plasmatique à 30 minutes.

5.3 Données de sécurité préclinique

Une néphrotoxicité des produits de radiolyse du Sm-EDTMP a été mise en évidence chez le rat et le chien avec une dose sans effet de 2,5 mg/kg.

Après administration répétée de samarium [¹⁵³Sm]-EDTMP chez le chien, le temps de récupération de la moelle osseuse et le retour à la normale des numérations sanguines ont été légèrement plus longs que ceux observés après une administration unique.

Les essais de mutagenèse/carcinogénèse n'ont pas été faits avec du Sm-EDTMP radioactif, mais compte tenu de la dose de rayonnements délivrée au cours de l'exposition thérapeutique, le produit doit être considéré comme présentant un risque génotoxique/carcinogène.

Aucun potentiel mutagène n'a été mis en évidence à partir de tests *in vivo* et *in vitro* sur le Sm-EDTMP non radioactif. Cette même observation a été faite avec le Sm-EDTMP enrichi en produits de radiolyse.

Au cours d'une étude de cancérogenèse, l'EDTMP a provoqué à fortes doses l'apparition d'ostéosarcomes chez le rat. En l'absence de propriétés génotoxiques, ces effets sont attribuables aux propriétés chélatrices de l'EDTMP qui perturbent le métabolisme osseux.

Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer les effets du QUADRAMET sur la reproduction.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

EDTMP total (en EDTMP.H₂O)
Calcium-EDTMP sel de sodium (en Ca)
Sodium Total (en Na)
Eau Pour Préparations Injectables.

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

1 jour après la date de calibration figurant sur l'étiquette (4 jours après la date de fabrication).

Utiliser dans les 6 heures suivant la décongélation. Une fois décongelé, ne pas recongeler.

6.4 Précautions particulières de conservation

Le QUADRAMET est livré congelé dans de la neige carbonique.
Conserver au congélateur entre -10°C et -20°C dans son conditionnement d'origine.

Le stockage doit être effectué conformément aux réglementations nationales relatives aux produits radioactifs.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 15 ml en verre étiré, incolore, type I de la Pharmacopée Européenne, fermé par un bouchon de caoutchouc naturel/chlorobutyl téfloné et une capsule flip-off en aluminium.

Chaque flacon contient 1,5 ml (2 GBq à la date de référence) à 3,1 ml (4 GBq à la date de référence) de solution injectable.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

L'administration de produits radiopharmaceutiques présente des risques pour l'entourage du patient en raison de l'irradiation externe ou de la contamination par les urines, les vomissements, les expectorations. Par conséquent il faut prendre des mesures de protection contre les radiations conformément aux réglementations nationales.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

(Pour les instructions détaillées concernant la préparation du produit, voir rubrique 12).

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

CIS bio international
Boîte Postale 32
91192 GIF-SUR-YVETTE Cedex
FRANCE

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/97/057/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 05.02.1998

Date de renouvellement de l'autorisation : 12.12.2007

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

06/2008

11. DOSIMETRIE

Les doses absorbées, estimées pour une injection intraveineuse de QUADRAMET à un adulte de taille et de poids standards, sont données dans le tableau 2 ci-dessous. Ces estimations sont fondées sur les études cliniques de biodistribution utilisant les méthodes développées par le comité MIRD (Medical Internal Radiation Dose) de la Société de Médecine Nucléaire pour le calcul des doses absorbées.

Le QUADRAMET étant excrété dans l'urine, les calculs sont basés sur des mictions à intervalles de 4,8 heures. L'estimation des doses absorbées par l'os et la moelle suppose que la radioactivité est déposée sur les surfaces osseuses, conformément aux données obtenues par autoradiographie à partir d'échantillons osseux prélevés chez des patients ayant reçu le QUADRAMET.

Les doses de rayonnements délivrées aux différents organes qui ne sont pas forcément l'organe-cible du traitement, peuvent être influencées de manière significative par les modifications physiopathologiques induites par la maladie. Ceci doit être pris en compte avant d'utiliser les informations suivantes :

TABLEAU 2 : DOSES ABSORBÉES

Organe	Dose absorbée par unité d'activité injectée (mGy/MBq)
Surrénales	0,009
Cerveau	0,011
Seins	0,003
Vésicule biliaire	0,004
Paroi du côlon ascendant	0,005
Paroi du côlon descendant	0,010
Intestin grêle	0,006
Paroi myocardique	0,005
Reins	0,018
Foie	0,005
Poumons	0,008
Muscle	0,007
Ovaires	0,008
Pancréas	0,005
Moelle osseuse rouge	1,54
Surfaces osseuses	6,76
Peau	0,004
Rate	0,004
Estomac	0,004
Testicules	0,005
Thymus	0,004
Thyroïde	0,007
Paroi vésicale	0,973
Utérus	0,011
Dose efficace (mSv/MBq)	0,307

Pour ce produit, la dose efficace (E) résultant de l'injection d'une activité de 2 590 MBq est de 796 mSv.

Pour une activité administrée de 2 590 MBq, la dose de rayonnements délivrée à l'organe cible, les métastases osseuses, est en moyenne de 86,5 Gy, et les doses de rayonnements délivrées aux organes critiques sont en moyenne : surfaces osseuses saines 17,5 Gy, moelle osseuse rouge 4,0 Gy, paroi vésicale 2,5 Gy, reins 0,047 Gy et ovaires 0,021 Gy.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES>

Avant l'administration, laisser le produit décongeler à température ambiante.

Avant l'utilisation, la solution injectable doit être examinée visuellement. Elle doit être limpide et sans particules. L'utilisateur doit veiller à se protéger les yeux pendant qu'il contrôle la limpidité de la solution.

L'activité doit être mesurée immédiatement avant l'administration à l'aide d'un activimètre. L'activité à injecter et l'identité du patient doivent être contrôlées avant l'administration du QUADRAMET.

Pour des raisons de radioprotection, le patient doit être traité dans un service agréé pour l'utilisation thérapeutique des radioéléments en sources non scellées. Il sera autorisé à quitter le service si le débit de dose est inférieur aux limites imposées par la réglementation en vigueur.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.